

**PRODUCTION OF GRANULE CONTAINING USEFUL INTESTINAL BACTERIUM
EXCELLENT IN ACID RESISTANCE**

Patent number: JP9110705
Publication date: 1997-04-28
Inventor: KIMURA OSATAKE, ARIGA MASATO, HATANAKA SHIGEO, OBARA KIYOKO, MAGAI AKIKO, MOGI KIYOSHI
Applicant: NISSHIN FLOUR MILLING CO LTD., HORIUCHI SHOKUHIN KOGYO KK
Classification:
- **International:** A61K35/74, A61K9/16, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/46
- **European:**
Application number: JP19960201641 19960731
Priority number(s):

Abstract of JP9110705

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain granules containing useful intestinal bacteria of high shape retention, which can keep the viable cell number of useful intestinal bacteria high, when the granules are produced or while they are stored, and can maintain the high viable cell number, even when they are orally given.

SOLUTION: Dried powders of cell bodies of useful intestinal bacteria such as lactobacillus, for example, Bifidobacterium longum or enterococcus, for example, Enterococcus faecalis are mixed with sodium hydrogen carbonate and/or magnesium carbonate, preferably in an amount of 2-10% based on the dried cell powder, and an ethanol solution containing shellac is used as a binder for granulation and/or a coating agent after granulation to effect granulation. When a combination of 70-99 pts.vol. of the shellac solution containing $\geq 50\%$ of shellac with 30-1 pts.vol. of propylene glycol and/or macrogol is used as the binder and/or the coater, the stability of the preparation on the production and storage is effectively increased even under undesired conditions of ≥ 45 humidity.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-110705

(43) 公開日 平成9年(1997)4月28日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/74	ACR		A 6 1 K 35/74	ACRA
9/16			9/16	P
47/02			47/02	B
47/32			47/32	B
47/36			47/36	B

審査請求 有 請求項の数 7 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-201641

(22) 出願日 平成8年(1996)7月31日

(31) 優先権主張番号 特願平7-204344

(32) 優先日 平7(1995)8月10日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000226998

日清製粉株式会社
東京都中央区日本橋小網町19番12号

(71) 出願人 592037136

堀内食品工業株式会社
東京都千代田区内神田3-17-4

(72) 発明者 木村 修武

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社ファインケミカル研究
所内

(74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 耐酸性に優れた腸内有用細菌含有顆粒の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 製造時や保存時に高生菌数を安定的に維持し、さらには経口投与した際にも高生菌数を維持できる腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【解決手段】 腸内有用細菌の乾燥菌末に炭酸水素ナトリウムおよび／または炭酸マグネシウムを腸内有用細菌の乾燥菌末重量に対し2～12%添加し、シェラックを含有するエタノール溶液を、造粒時の結合剤および／または造粒後の被覆剤として用いて造粒する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 腸内有用細菌の乾燥菌末に炭酸水素ナトリウムおよび／または炭酸マグネシウムを添加し、シェラックを含有するエタノール溶液を、造粒時の結合剤および／または造粒後の被覆剤として用いて造粒することを特徴とする腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【請求項2】 炭酸水素ナトリウムおよび／または炭酸マグネシウムの添加量が腸内有用細菌の乾燥菌末重量に対し2～12％である請求項1記載の有用細菌含有顆粒の製造方法。

【請求項3】 腸内有用細菌含有顆粒を製造するにあたり、シェラックを50％以上の濃度で含有するエタノール溶液とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールの混合液、またはシェラックを50％以上の濃度で含有するエタノール溶液と流動パラフィンの混合液を造粒時の結合剤および／または造粒後の被覆剤として用いて造粒する請求項1および請求項2記載の腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【請求項4】 シェラックを50％以上の濃度で含有するエタノール溶液70～99容量部とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴール30～1容量部の混合液を用いる請求項3記載の腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【請求項5】 シェラックを50％以上の濃度で含有するエタノール溶液55～65容量部と流動パラフィン45～35容量部の混合液を用いる請求項3記載の腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【請求項6】 混合液としてさらにグリセリンモノ脂肪酸エステルおよび／またはラノリンを含む混合液を用いる請求項3ないし5記載の腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【請求項7】 シェラックを含有するエタノール溶液または混合液の合計の使用量が、腸内有用細菌の乾燥菌末重量に対し50～500％である請求項1ないし6記載の腸内有用細菌含有顆粒の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、耐酸性に優れた腸内有用細菌含有顆粒の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】ビフィズス菌、乳酸桿菌などの腸内有用細菌は腸の蠕動運動を促し、ある種のビタミンを産生し、また、大腸菌、ウェルシュ菌、バクテロイデス菌等の有害な細菌の増殖を抑えること等が知られているが、人間の場合、成人になるにつれ腸内細菌叢中の有用細菌は減少する。

【0003】そこで腸内において有用細菌を増殖させるため、腸内有用細菌の固形製剤を経口投与することが試みられている。このためにまず腸内有用細菌の固形製剤を調製する必要があるが、腸内有用細菌の代表例である

ビフィズス菌は偏性嫌気性菌のために酸素の存在下で死滅し、またpHの低い状態においても著しく生菌数が低下する。かかる事情からビフィズス菌の乾燥菌体を製造することは困難で、この問題を解決するために、例えば、ビフィズス菌培養濃厚菌液に、通常使用されている保護剤にさらに炭酸水素ナトリウムまたは炭酸マグネシウムを加えて凍結乾燥する方法（特公平4-65677号参照）が提案されている。

【0004】しかしながらこのようにして得られた腸内有用細菌の固形製剤であっても、通常の経口投与方法では胃液により多くの腸内有用細菌が死滅し腸まで到達しない。さらにまた、腸内有用細菌の固形製剤の製造中に水分が存在すると腸内有用細菌は死滅してしまうことが知られている。

【0005】これらの問題を解決するために、例えば腸内有用細菌の菌末にシェラックを結合剤として用いて造粒する製剤（特開昭64-66124号参照）、また、本出願人の出願に係るカルボキシメチルセルロース、シェラック等の腸溶性基材で腸内有用細菌の粉末表面が被覆された製剤（特開平4-273823号参照）等が提案されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記した特公平4-65677号の方法によってビフィズス菌の乾燥菌体を生菌数を低下させることなく凍結乾燥によって製造し得るとしても、これを如何に製剤化し、かつ経口投与した場合の胃液による有用細菌の死滅を回避してこれを腸まで到達させるかということが解決されるべき問題として残っていた。また腸内有用細菌の固形製剤の製造方法である上記特開昭64-66124号のようにシェラックを単に腸内有用細菌の菌末に結合剤として用いて造粒すると、シェラックが腸内有用細菌表面を被覆していないために、経口投与時に胃内で腸内有用細菌の多くが死滅してしまうという問題は依然として解決されていない。例えば、特公平4-65677号に記載の技術はその明細書中に記載のように、人工胃液中37℃1時間という条件での耐酸性の試験の結果、炭酸水素ナトリウム6％添加したものでもビフィズス菌の残存率は数％という効果しかない。また、本出願人の出願に係る特開平4-273823号に記載の技術も、その明細書に記載のように腸内有用細菌の残存率が11～13％しかなく、両者共その効果は未だ充分なものとは言えない。

【0007】さらにまた、湿度45％以上の高湿度の条件下で、腸内有用細菌の固形製剤を製造または保存すると、腸内有用細菌の活性が著しく低下することが判明し、本出願人の上記出願は腸内有用細菌の一部を死滅させることなく腸まで到達させ、また腸内有用細菌の固形製剤の長期保存中に腸内有用細菌を死滅させることがない点で効果があるが、さらに、湿度45％以上の高湿度

等の悪条件下でも製造時および保存時の安定性のより高い製剤を得ることが求められていた。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者等は前記の問題を解決すべく鋭意研究の結果、腸内有用細菌含有顆粒を製造するにあたり、腸内有用細菌の乾燥菌末に炭酸水素ナトリウムおよび／または炭酸マグネシウムを添加し、シェラックを含有するエタノール溶液（以下、「シェラック-エタノール溶液」という）を、造粒時の結合剤および／または造粒後の被覆剤として用いて造粒することにより、製造時および保存時に腸内有用細菌の活性を安定的に維持し、さらには経口投与しても高活性が維持される腸内有用細菌顆粒を得られることを見出し本発明を完成させたのである。

【0009】本発明において利用し得る腸内有用細菌とは、ビフィドバクテリウム・ロンガム (*Bifidobacterium longum*)、ビフィドバクテリウム・インファンテス (*Bifidobacterium infantis*)、ビフィドバクテリウム・ブレーベ (*Bifidobacterium breve*)、ビフィドバクテリウム・サーモフィラム (*Bifidobacterium thermophilum*)、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム (*Bifidobacterium pseudolongum*)、ビフィドバクテリウム・アドレッセンテス (*Bifidobacterium adolescentis*)等のビフィズス菌；ラクトバシルス・アシドフィルス (*Lactobacillus acidophilus*)、ラクトバシルス・ラクティス (*Lactobacillus lactis*)、ラクトバシルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、ラクトバシルス・サリバリウス (*Lactobacillus salivarius*)、ラクトバシルス・ブルガリカス (*Lactobacillus bulgaricus*)等の乳酸桿菌；またはエンテロコッカス・フェーカリス (*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)等の乳酸球菌等が挙げられる。また、これら腸内有用細菌は、一種類だけで用いても、また二種類以上を混合して用いてもよい。

【0010】本発明によれば、これらの腸内有用細菌は、その生菌体をスプレードライ、減圧乾燥、凍結乾燥等により乾燥して乾燥菌末としたもの、より好ましくは凍結乾燥により乾燥菌末としたものを用いる。そして、これに炭酸水素ナトリウムおよび／または炭酸マグネシウムを添加する。腸内有用細菌の乾燥菌末に加えらる炭酸水素ナトリウムおよび／または炭酸マグネシウムは、腸内有用細菌の乾燥菌末重量に対し2～12%、好ましくは2～10%の量である。

【0011】炭酸水素ナトリウムおよび／または炭酸マグネシウムは腸内有用細菌の乾燥菌末に固体の粉末として添加しても、または有機溶媒中に分散させたスラリーとして添加しても良いが、スラリーとして添加する場合には、添加後に有機溶媒の蒸発気化を行うことが必要で、例えば腸内有用細菌含有顆粒の造粒時において、加熱および／または減圧および／または通気等条件を勘案

して行えばよい。また、乾燥菌末に炭酸水素ナトリウムおよび／または炭酸マグネシウムを添加する時期としては、該乾燥菌末に結合剤を加える時、または加える前が好ましい。

【0012】本発明において、腸内有用細菌の乾燥菌末に加えらるべき炭酸水素ナトリウムまたは炭酸マグネシウムは、炭酸水素ナトリウムを単独で、または炭酸マグネシウムを単独で使用する形態の外に、この両者を併用する形態を含むものである。

10 【0013】本発明の方法においてはこの腸内有用細菌含有顆粒を製造するにあたり、腸内有用細菌の乾燥菌末に炭酸水素ナトリウムおよび／または炭酸マグネシウムを添加したものに、シェラック-エタノール溶液を、造粒時の結合剤および／または造粒後の被覆剤として用いる。この場合のシェラック-エタノール溶液中のシェラックの濃度は、10～60%の濃度で用いるのが好ましい。10%より低い濃度では、製造された腸内有用細菌含有顆粒が十分な量のシェラックで被覆されるために使用するエタノール溶液の使用量が過大になり経済的では無く、また60%より高い濃度では使用するエタノール溶液の粘度が高すぎて腸内有用細菌含有顆粒に対する適切な被覆ができにくい。このシェラックを溶解させるエタノールとしては無水エタノールが好ましい。

【0014】本発明方法において、シェラック-エタノール溶液の被覆は必要に応じ、2回以上行うことができる。特にシェラック-エタノール溶液中のシェラックの濃度が10～32%である時、複数回の被覆を行うことが有効である。その回数は顆粒製造上のコスト等を考えると2回が好ましい。

30 【0015】シェラック-エタノール溶液が特にシェラックの濃度が45%以上の高濃度であるときは、さらにラノリン、ミツロウ、牛脂、ナタネ油またはダイズ油の水添硬化油、スクワラン、プロピレングリコール、マクロゴール、流動パラフィンまたはグリセリンモノ脂肪酸エステル等を加えると、その粘性を低下させノズルの目詰まりを防止する働きを持たせることができるので好ましい。特に好ましくはプロピレングリコール、マクロゴール、流動パラフィン、ラノリンまたはグリセリンモノ脂肪酸エステルが用いられる。

40 【0016】また、本発明方法において、シェラックの濃度が50%以上であるシェラック-エタノール溶液とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールの混合液、またはシェラックの濃度が50%以上であるシェラック-エタノール溶液と流動パラフィンの混合液を造粒時の結合剤および／または造粒後の被覆剤として用いると、湿度が45%以上の高湿度等の悪条件下であっても、本発明の顆粒の製造時および保存時の安定性の向上、より一層の耐酸性の向上に有効である。この際、シェラック-エタノール溶液のシェラックの濃度は当初から50%以上であることが好ましい。

【0017】このプロピレングリコールおよび／またはマクロゴール、または流動パラフィンまたは他のアルコールなどで置換されるものではなく、意外にもプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールとシェラック-エタノール溶液との組み合わせ、または流動パラフィンとシェラック-エタノール溶液のみが効果を有する。

【0018】マクロゴールとしては室温で液体、または50～70℃に加熱することにより液体となる半固形状のものが好ましく、例えばマクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540等が好ましい。

【0019】流動パラフィンとしては石油から得られた液状の炭化水素類の混合物で、比重0.860～0.890、粘度37センチストークス以上(37.8℃)の日本薬局方に流動パラフィンとして掲載されたものの他に、石油から得られた液状の炭化水素類の混合物で、比重0.830～0.870、粘度37センチストークス未満(37.8℃)の日本薬局方に軽質流動パラフィンとして掲載されたものが含まれる。

【0020】シェラック-エタノール溶液とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールとの量比としては、シェラック-エタノール溶液70～99容量部に対して、プロピレングリコールおよび／またはマクロゴール30～1容量部が好ましい。しかしシェラック-エタノール溶液80～90容量部に対し、プロピレングリコールおよび／またはマクロゴール20～10容量部がより好ましい。

【0021】またシェラック-エタノール溶液と流動パラフィンとの量比としては、シェラック-エタノール溶液55～65容量部に対して、流動パラフィン45～35容量部が好ましい。しかしシェラック-エタノール溶液58～60容量部に対し、流動パラフィン42～40容量部がより好ましい。

【0022】また、上記混合液にさらにラノリンおよび／またはグリセリンモノ脂肪酸エステルを加えることができ、その添加量は、シェラック-エタノール溶液とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールの混合液中にラノリンおよび／またはグリセリンモノ脂肪酸エステルが1～20容量%含まれるような量であることが好ましいが、5～15容量%であることがより好ましい。また、シェラック-エタノール溶液は、結合剤または被覆剤として単独で用いても、また結合剤および被覆剤として同時に用いてもよいが、同時に用いることがより好ましい。

【0023】腸内有用細菌含有顆粒を製造するにあたり、前記混合液を結合剤として用いた造粒方法および／または顆粒への前記混合液の被覆方法は腸内有用細菌の活性を低下させない方法であれば従来から知られているような方法でもよい。

【0024】前記造粒方法としては腸内有用細菌に圧力や熱が過剰に加わらない方法を選択する必要があり、流動層造粒装置を用いた流動層造粒法；スクリー押し造粒機、バスケット型造粒機等を用いた押し造粒法；遠心転動造粒装置等を用いた転動造粒法等が好ましく、これらの方法で造粒する際に腸内有用細菌と芯物質や賦形剤との結合剤として、シェラック-エタノール溶液を用いる。

【0025】また、顆粒には必要に応じて従来から知られている他の添加剤、例えば崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤等を加えることができる。前記被覆方法に用いる装置としてはコーティングパン、流動層コーティング装置、遠心流動コーティング装置、攪拌造粒装置（ハイスピードミキサー）等が挙げられ、被覆剤として、シェラック-エタノール溶液または前記混合液を用いる。

【0026】また、造粒および被覆は必要に応じて同時に行なってもよい。同時に行なう方法としては例えば、遠心流動コーティング装置内に乳糖等を芯物質として投入し、これにシェラック-エタノール溶液または前記混合液をスプレーしながら、腸内有用細菌末および炭酸水素ナトリウムおよび／または炭酸マグネシウムを加え、必要に応じてコーンスターチ等他の添加剤を加えながら造粒し、シェラック-エタノール溶液または前記混合液で被覆する。この顆粒を流動層乾燥機等で乾燥すれば、目的の腸内有用細菌含有顆粒を得ることができる。

【0027】結合剤および／または被覆剤として用いるシェラック-エタノール溶液または前記混合液の使用量は、結合剤として顆粒を製するに十分な量であること、および腸内有用細菌表面を被覆するに十分な量であることが必要であり、それらの合計の使用量が、腸内有用細菌乾燥末重量に対し、50～500%であることが好ましく、さらには100～350%であることがより好ましい。本発明により得られた顆粒はさらに錠剤、カプセル剤などとすることができる。

【0028】

【発明の効果】本発明の腸内有用細菌含有顆粒の製造方法によれば、腸内有用細菌の生菌数は高く維持され、また、保形性の良好な顆粒を得ることができる。さらには保存時および経口投与した際にも生菌数が高く維持された腸内有用細菌含有顆粒を得ることができる。特に、シェラックの濃度が50%以上であるシェラック-エタノール溶液とプロピレングリコールおよび／またはマクロゴールの混合液、またはシェラックの濃度が50%以上であるシェラック-エタノール溶液と流動パラフィンの混合液を用いると、通常、腸内有用細菌の活性が著しく低下するとされている湿度45%以上の高湿度等の悪条件下でさえも生菌数が高く維持された腸内有用細菌含有顆粒を得ることができる。

【0029】

【実施例】以下、実施例により本発明を説明するが、実

施例は本発明を限定するものではない。

【0030】〔実施例1〕湿度39%の条件下、ビフィドバクテリウム・サーモフィラムの凍結乾燥菌末（生菌数 3.4×10^8 個/g）に、炭酸水素ナトリウムを凍結乾燥菌末重量に対し各々0%、1%、2%、3%、4%および5%ずつ添加した。添加後各々の菌末に対し、シェラック-エタノール溶液を造粒時の結合剤および造粒後の被覆剤として用いて顆粒を得、試料1〜6とした。すなわち、遠心流動コーティング装置CF-360（フロイント産業社製）内において乳糖1000gを投入し、次いでシェラックの濃度が30%であるシェラック-エタノール溶液300gをスプレーしながら、ビフィドバクテリウム・サーモフィラム凍結乾燥菌末（生菌数 3.1×10^8 個/g）100gと、さらに炭酸水素ナトリウムを該凍結乾燥菌末重量に対し0%、1%、2%、3%、4%および5%の各濃度になるように添加し、コーンスターチ（精製乾燥滅菌コーンスターチ；松谷化学工業社製）190g、および二酸化ケイ素2gを投入して造粒し、該シェラックを含有するエタノール溶液で被覆した。さらにシェラック濃度が25%であるシェラック-エタノール溶液250gをスプレーし、顆粒を被覆した。この顆粒を流動層乾燥機FLO-2（フロイント産業社製）にて乾燥し、試料1〜6とした。試料1〜6に含まれる生菌数は、理論値、実測値共に 2.1×10^8 個/gであった。

【0031】〔実施例2〕湿度58%の条件下、遠心流動コーティング装置CF-360（フロイント産業社製）内に乳糖1000gを投入し、次いでプロピレングリコール10容量部およびラノリン5容量部およびシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液85容量部を混合して得られた混合液250gをスプレーしながら、ビフィドバクテリウム・サーモフィラム凍結乾燥菌末（生菌数 8.0×10^{10} 個/g）100gと、さらに炭酸水素ナトリウムを該凍結乾燥菌末重量に対し各々5%、7%および10%添加し、コーンスターチ（精製乾燥滅菌コーンスターチ；松谷化学工業社製）300g、および二酸化ケイ素2gを投入して造粒し、該混合液で被覆した。この顆粒を流動層乾燥機FLO-2（フロイント産業社製）にて乾燥し、試料7〜9とした。試料7〜9に含まれる生菌数は試料7では理論値 5.5×10^8 個/g、実測値 5.3×10^8 個/g、試料8では理論値 5.5×10^8 個/g、実測値 5.4×10^8 個/g、試料9では理論値 5.5×10^8 個/g、実測値 5.1×10^8 個/gであり、そして顆粒の状態はいずれも良好であった。

【0032】〔実施例3〕湿度54%の条件下、炭酸水素ナトリウムに代えて炭酸マグネシウムを該凍結乾燥菌末重量に対し各々、3%および5%ずつ添加することを除いては、実施例2と同一の処理操作を繰り返して顆粒を得、試料10および試料11とした。試料10およ

び試料11に含まれる生菌数は試料10では理論値 4.8×10^8 個/g、実測値 4.6×10^8 個/g、試料11では理論値 4.8×10^8 個/g、実測値 4.7×10^8 個/gであり、そして顆粒の状態はいずれも良好であった。

【0033】〔実施例4〕湿度68%の条件下、遠心流動コーティング装置CF-360（フロイント産業社製）内において乳糖1000gを投入し、次いでプロピレングリコール10容量部およびラノリン5容量部およびシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液85容量部を混合して得られた混合液250gをスプレーしながら、炭酸水素ナトリウム3g、ビフィドバクテリウム・サーモフィラム凍結乾燥菌末（生菌数 8.0×10^{10} 個/g）100g、コーンスターチ（精製乾燥滅菌コーンスターチ；松谷化学工業社製）300g、および二酸化ケイ素2gを投入して造粒し、該混合液で被覆した。この顆粒を流動層乾燥機FLO-2（フロイント産業社製）にて乾燥し、試料12とした。試料12に含まれる生菌数は理論値 5.5×10^8 個/g、実測値 5.4×10^8 個/gであった。

【0034】〔実施例5〕湿度56%の条件下、実施例2において、混合液としてシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液90容量部およびプロピレングリコール10容量部を混合して得られた混合液244gを用いた以外は、実施例4と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料13とした。試料13に含まれる生菌数は理論値 4.5×10^8 個/g、実測値 4.0×10^8 個/gであった。

【0035】〔実施例6〕湿度55%の条件下、実施例4において、混合液としてシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液70容量部およびマクロゴール40030容量部を混合して得られた混合液265gを用い、投入した炭酸水素ナトリウムが4gである以外は実施例4と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料14とした。試料14に含まれる生菌数は理論値 3.9×10^8 個/g、実測値 3.3×10^8 個/gであった。

【0036】〔実施例7〕湿度51%の条件下、実施例4において、凍結乾燥菌末としてラクトバシルス・サリバリウス菌末を用い、混合液としてシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液85容量部、プロピレングリコール10容量部およびラノリン5容量部を混合して得られた混合液250gを用いた以外は、実施例4と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料15とした。試料15に含まれる生菌数は理論値、実測値共に 3.8×10^8 個/gであった。

【0037】〔実施例8〕湿度58%の条件下、実施例4において、混合液としてシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液60容量部および流動パラフィン40容量部を混合して得られた混合液250gを用いた以外は、実施例4と同様に造粒、被覆、乾燥

し、試料16とした。試料16に含まれる生菌数は、理論値 5.4×10^8 個/g、実測値 5.2×10^8 個/gであった。

【0038】〔実施例9〕湿度58%の条件下、実施例4において、凍結乾燥菌末としてラクトバシラス・サリバリウス菌末100gを用い、さらに混合液としてシェラックの濃度が50%であるシェラック-エタノール溶液60容量部および流動パラフィン40容量部を混合し*

(人工胃液組成)

酵母エキス	1.25 g
ペプトン	2.5 g
乳糖	0.5 g
Tween 80	0.5 g
L-システイン	0.05 g
NaCl	1.0 g
蒸留水	500 g
1N塩酸	適量 (pH3.0となるよう調製する)

結果は表1に示すとおりである。

【0040】

※

表 1

試料No.	凍結乾燥菌末重量に対するNaHCO ₃ の割合(%)	胃液処理後の1gあたりの生菌数(個)	回収率(%)
1	0	2.1×10^8	0.1
2	1	2.5×10^7	11.9
3	2	1.6×10^8	76.2
4	3	1.7×10^8	81.0
5	4	2.1×10^8	100.0
6	5	1.7×10^8	87.0

【0041】以上の結果から解るように、炭酸水素ナトリウムを凍結乾燥菌末重量に対し2~5%の濃度ずつ添加した各群において非常に高い耐酸性を示した。

【0042】〔試験例2〕実施例1~7で得られた試料4および7~17を37℃で30分間、同じく1時間、

*で得られる混合液250gを用いた以外は、実施例4と同様に造粒、被覆、乾燥し、試料17とした。試料17に含まれる生菌数は、理論値 3.6×10^8 個/g、実測値 3.5×10^8 個/gであった。

【0039】〔試験例1〕実施例1で得られた試料1~6を37℃30分間pH3.0の人工胃液処理を行なった。試験に用いた人工胃液の組成を以下に示す。

※【表1】

および同じく2時間にわたりpH3.0の人工胃液処理を行なった。結果は表2に示すとおりである。

【0043】

【表2】

表 2

試料No.	処理時間 (分)	人工胃液処理後の1g あたりの生菌数 (個)	回収率(%)
4	30	2.0×10^8	95.2
	60	1.8×10^8	85.7
	120	1.6×10^8	76.2
7	30	5.2×10^9	98.1
	60	5.2×10^9	98.1
	120	5.0×10^9	94.3
8	30	5.1×10^9	94.4
	60	4.9×10^9	90.7
	120	4.5×10^9	83.3
9	30	4.7×10^9	92.2
	60	3.8×10^9	74.5
	120	3.6×10^9	70.6
10	30	4.6×10^9	100.0
	60	4.2×10^9	91.3
	120	3.8×10^9	82.6
11	30	4.5×10^9	95.7
	60	4.1×10^9	87.2
	120	3.9×10^9	83.0
12	30	4.7×10^9	95.9
	60	4.3×10^9	87.8
	120	4.1×10^9	83.7
13	30	4.0×10^9	100.0
	60	3.8×10^9	95.0
	120	3.3×10^9	82.5
14	30	2.8×10^9	84.8
	60	2.5×10^9	75.8
	120	2.4×10^9	72.7
15	30	3.7×10^8	97.4
	60	3.4×10^8	91.9
	120	3.1×10^8	83.8
16	30	5.0×10^9	96.2
	60	4.6×10^9	88.5
	120	4.3×10^9	82.7
17	30	3.4×10^8	97.1
	60	3.2×10^8	91.4
	120	3.1×10^8	88.6

【0044】以上の結果から解るように、本発明により
得られた顆粒は2時間にわたる人工胃液処理においても*

*いずれにおいても約70%以上という非常に高い生菌数
の回収率を示し、耐酸性に優れていることが示された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶
A61K 47/46

識別記号 庁内整理番号

F I
A61K 47/46

技術表示箇所
D

(72)発明者 有賀 正人
埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社ファインケミカル研究
所内
(72)発明者 畑中 繁男
埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社創業研究所内

(72)発明者 小原 きよ子
埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社創業研究所内
(72)発明者 真貝 明子
埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社創業研究所内

(72)発明者 茂木 清
東京都千代田区内神田3丁目17番4号 堀
内食品工業株式会社内